

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-244412

(43)Date of publication of application : 02.09.2004

(51)Int.Cl.

C07D401/12
A61K 31/4439
A61K 31/4545
A61P 1/02
A61P 3/04
A61P 3/10
A61P 13/08
A61P 17/00
A61P 31/18
A61P 35/04
A61P 37/00
A61P 43/00
C07D401/14

(21)Application number : 2003-310185

(71)Applicant : KOTOBUKI SEYAKU KK

(22)Date of filing : 02.09.2003

(72)Inventor : TOMIYAMA YASUSHI
YOKOTA MASAYUKI
YAMAMOTO FUYUKA
KOSAKAI KAZUHIRO

(30)Priority

Priority number : 2003011181

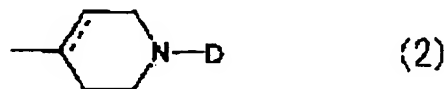
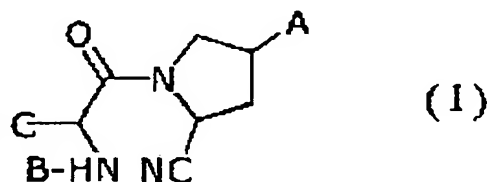
Priority date : 20.01.2003

Priority country : JP

(54) 2-CYANOPYRROLIDINE DERIVATIVE HAVING SUBSTITUENT AT 4-POSITION, METHOD FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICAMENT CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a 2-cyanopyrrolidine derivative having a substituent at the 4-position or its salt, having excellent dipeptidylpeptidase (DPP-IV) inhibitory activity and high stability, and useful for preventing/treating diabetes, obesity, HIV infection, metastasis of cancer, dermatitis, prostatomegaly, periodontitis or autoimmune diseases. SOLUTION: The 2-cyanopyrrolidine derivative expressed by formula (1) [A is F, monofluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl; B is C-(CH₃)₂CH₂-NH-D or expressed by formula (2) (a bond expressed by a full line together with a dotted line is a single bond or a double bond; and D is a heterocyclic ring which may be substituted); and C is H or a 1-8C lower alkyl] and having the substituent at the 4-position, or its pharmaceutically acceptable salt, is provided in the specification.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

* NOTICES *

JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

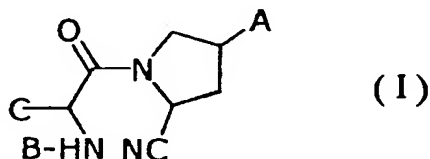
CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]

General formula of a degree type (I) :

[Formula 1]



the inside of [type, and A — a fluorine atom, a mono-fluoro methyl group, difluoromethyl group or a trifluoromethyl radical, and B —C(CH₃)₂CH₂-NH-D — or

[Formula 2]



(Association which wrote together the continuous line and the dotted line shows single bond or a double bond among a formula.) D shows the heterocycle which may have a substituent. C shows a hydrogen atom and a low-grade alkyl group (C1-C8).]

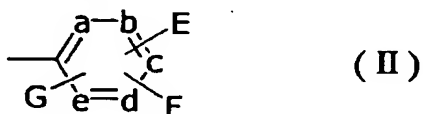
The salt permitted on 2-cyano pyrrolidine derivative which comes out and has a substituent in the 4th place expressed, or its physic.

[Claim 2]

It sets to a general formula (I) according to claim 1, and, for a fluorine atom and C, a hydrogen atom and B are [A] —C(CH₃)₂CH₂-NH-D.

The inside of [type and D are the general formula of a degree type (II). :

[Formula 3]



(As for a, b, c, d, and e, the remainder shows [one piece or two pieces] a carbon atom by the nitrogen atom among a formula.) E and F are the same — or — you may differ — respectively — becoming independent — a hydrogen atom and a halogen atom — A lower alkoxy group (C1-C8), a low-grade alkyl group (C1-C8), The benzene ring which may have a low-grade halo alkyl

group (C1-C8) and a substituent. The heterocycle which may have a substituent, the amino group, a carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group (C1-C8), a carbamoyl group, a low-grade alkanoyl radical (C1-C8), a cyano group, a nitro group, or a hydroxyl group is shown. G shows -SO₂NR one R₂. R₁ and R₂ are the same — or — you may differ — respectively — becoming independent — a hydrogen atom — the benzene ring which may have the low-grade alkyl group (C1-C8) which may form a ring, a low-grade halo alkyl group (C1-C8), and a substituent, the heterocycle which may have a substituent, or a low-grade alkanoyl radical (C1-C8) is shown. The salt permitted on 2-cyano pyrrolidine derivative which has a substituent in the 4th place characterized by being], or its physic.

[Claim 3]

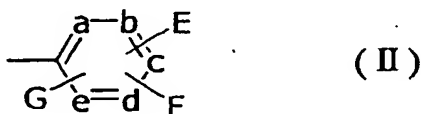
In a general formula (I) according to claim 1, A is a fluorine atom, C is a hydrogen atom, and B is the radical of a degree type. :

[Formula 4]



Association which wrote together the continuous line and the dotted line shows single bond or a double bond among [type. D is the general formula of a degree type (II). :

[Formula 5]



(As for a, b, c, d, and e, the remainder shows [one piece or two pieces] a carbon atom by the nitrogen atom among a formula.) E and F are the same — or — you may differ — respectively — becoming independent — a hydrogen atom and a halogen atom — A lower alkoxy group (C1-C8), a low-grade alkyl group (C1-C8), The benzene ring which may have a low-grade halo alkyl group (C1-C8) and a substituent, The heterocycle which may have a substituent, the amino group, a carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group (C1-C8), a carbamoyl group, a low-grade alkanoyl radical (C1-C8), a cyano group, a nitro group, or a hydroxyl group is shown. G shows -SO₂NR one R₂. R₁ and R₂ are the same — or — you may differ — respectively — becoming independent — a hydrogen atom — the benzene ring which may have the low-grade alkyl group (C1-C8) which may form a ring, a low-grade halo alkyl group (C1-C8), and a substituent, the heterocycle which may have a substituent, or a low-grade alkanoyl radical (C1-C8) is shown. The salt permitted on 2-cyano pyrrolidine derivative which has a substituent in the 4th place characterized by being], or its physic.

[Claim 4]

In a general formula (I) according to claim 1, A is a fluorine atom, C is a hydrogen atom, and B is -C(CH₃)₂CH₂-NH-D:

The inside of [type and D are the general formula (III) of a degree type. :

[Formula 6]



(As for a, b, c, d, and e, the remainder shows [one piece or two pieces] a carbon atom by the

nitrogen atom among a formula.) E and F are the same — or — you may differ — respectively — becoming independent — a hydrogen atom and a halogen atom — A lower alkoxy group (C1-C8), a low-grade alkyl group (C1-C8), The benzene ring which may have a low-grade halo alkyl group (C1-C8) and a substituent, The heterocycle which may have a substituent, the amino group, a carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group (C1-C8), a carbamoyl group, a low-grade alkanoyl radical (C1-C8), a cyano group, a nitro group, or a hydroxyl group is shown. H shows -NR₁SO two R₂. R₁ and R₂ are the same — or — you may differ — respectively — becoming independent — a hydrogen atom — the benzene ring which may have the low-grade alkyl group (C1-C8) which may form a ring, a low-grade halo alkyl group (C1-C8), and a substituent, the heterocycle which may have a substituent, or a low-grade alkanoyl radical (C1-C8) is shown. The salt permitted on 2-cyano pyrrolidine derivative which has a substituent in the 4th place characterized by being], or its physic.

[Claim 5]

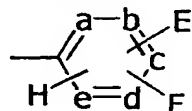
In a general formula (I) according to claim 1, A is a fluorine atom, C is a hydrogen atom, and B is the radical of a degree type. :

[Formula 7]



Association which wrote together the continuous line and the dotted line shows single bond or a double bond among [type. D is the general formula (III) of a degree type. :

[Formula 8]



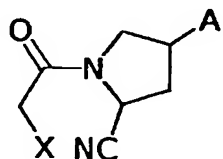
(III)

(As for a, b, c, d, and e, the remainder shows [one piece or two pieces] a carbon atom by the nitrogen atom among a formula.) E and F are the same — or — you may differ — respectively — becoming independent — a hydrogen atom and a halogen atom — A lower alkoxy group (C1-C8), a low-grade alkyl group (C1-C8), The benzene ring which may have a low-grade halo alkyl group (C1-C8) and a substituent, The heterocycle which may have a substituent, the amino group, a carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group (C1-C8), a carbamoyl group, a low-grade alkanoyl radical (C1-C8), a cyano group, a nitro group, or a hydroxyl group is shown. H shows -NR₁SO two R₂. You may differ and R₁ and R₂ show the same, the benzene ring which may have independently a hydrogen atom, low-grade alkyl group (C1-C8), and low-grade halo alkyl group (C1-C8) and a substituent, respectively and the heterocycle which may have a substituent, or a low-grade alkanoyl radical (C1-C8). It has a substituent in the 4th place characterized by being]. Salt permitted on 2-cyano pyrrolidine derivative or its physic.

[Claim 6]

General formula of a degree type (VI) :

[Formula 9]



(VI)

(— A is synonymous with the above among a formula, and X shows a halogen atom, a methane sulfonyl group, a tosyl group, or a trifluoromethane sulfonyl group.) — the manufacture approach of the salt permitted on 2-cyano pyrrolidine derivative which has a substituent in the 4th place according to claim 1 characterized by making the amino compound expressed with the compound expressed and general formula B-NH₂ (B is synonymous with the above.) react, or its physic.

[Claim 7]

The physic constituent containing the salt permitted on 2-cyano pyrrolidine derivative which has a substituent in the 4th place according to claim 1 to 5, or its physic, and the support which can be permitted on pharmacology.

[Claim 8]

The dipeptidyl-peptidase-I V inhibitor containing the salt permitted on 2-cyano pyrrolidine derivative which has a substituent in the 4th place according to claim 1 to 5, or its physic.

[Claim 9]

The therapy agent of the disease in which dipeptidyl-peptidase-I V which makes an active principle the salt permitted on 2-cyano pyrrolidine derivative which has a substituent in the 4th place according to claim 1 to 5, or its physic participates.

[Claim 10]

The remedy according to claim 9 whose disease is what is depended on diabetes mellitus, obesity, HIV infection, cancer transition, a dermatosis, prostatomegaly, the periodontitis, or an autoimmune disease.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-244412

(P2004-244412A)

(43) 公開日 平成16年9月2日 (2004.9.2)

(51) Int. Cl. ⁷	F 1	テーマコード (参考)
C 07 D 401/12	C 07 D 401/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-310185 (P2003-310185)	(71) 出願人	592086318 壽製薬株式会社
(22) 出願日	平成15年9月2日 (2003.9.2)		長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地
(31) 優先権主張番号	特願2003-11181 (P2003-11181)	(74) 代理人	100089406 弁理士 田中 宏
(32) 優先日	平成15年1月20日 (2003.1.20)	(74) 代理人	100096563 弁理士 樋口 榮四郎
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100110168 弁理士 宮本 晴祝
		(72) 発明者	富山 泰 長野県埴科郡坂城町大字坂城1113番地
		(72) 発明者	横田 昌幸 長野県更埴市八幡2671-10
		(72) 発明者	山本 冬香 長野県上田市御所358-1
		最終頁に続く	

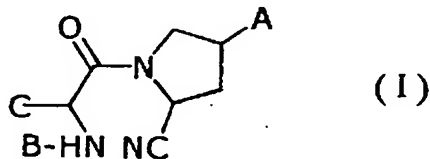
(54) 【発明の名称】 4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体及びその製造方法並びにそれを含有する薬剤

(57) 【要約】

【課題】優れたジペプチジルペプチダーゼ (DPP-IV) 阻害活性及び高い安定性を有し、糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚炎、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患の予防/治療に有用な4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその塩を提供する。

【解決手段】次式の一般式 (I) :

【化1】



10

【式中、Aはフッ素原子、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基又はトリフルオロメチル基、Bは $-C(CH_3)_2CH_2-NH-D$ 又は

【化2】



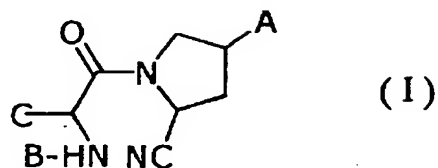
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の一般式 (I) :

【化 1】



[式中、Aはフッ素原子、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基又はトリフルオロメチル基、Bは $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{D}$ 又は

【化 2】



(式中、実線と点線を併記した結合は、単結合又は二重結合を示す。Dは置換基を有してもよい複素環を示す。)、Cは水素原子、低級アルキル基 (C1-C8) を示す。]

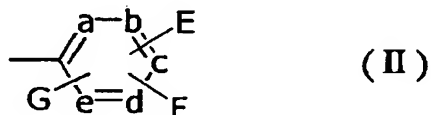
で表される4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 記載の一般式 (I) において、Aがフッ素原子、Cが水素原子、Bが $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{D}$

[式中、Dは次式の一般式 (II) :

【化 3】



(式中、a、b、c、d、eは1個又は2個が窒素原子で残りが炭素原子を示す。E及びFは同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基 (C1-C8)、低級アルキル基 (C1-C8)、低級ハロアルキル基 (C1-C8)、置換基を有してもよいベンゼン環、置換基を有してもよい複素環、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基 (C1-C8)、カルバモイル基、低級アルカノイル基 (C1-C8)、シアノ基、ニトロ基又は水酸基を示す。Gは $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ を示す。R¹及びR²は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、環を形成してもよい低級アルキル基 (C1-C8)、低級ハロアルキル基 (C1-C8)、置換基を有してもよいベンゼン環、置換基を有してもよい複素環又は低級アルカノイル基 (C1-C8) を示す。)] であることを特徴とする4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

請求項 1 記載の一般式 (I) において、Aがフッ素原子、Cが水素原子であり、Bが次式の基:

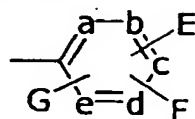
【化 4】



[式中、実線と点線を併記した結合は、単結合又は二重結合を示す。Dは次式の一般式

(II) :

【化5】



(II)

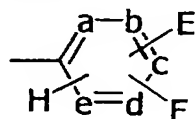
(式中、a、b、c、d、eは1個又は2個が窒素原子で残りが炭素原子を示す。E及びFは同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基(C1-C8)、低級アルキル基(C1-C8)、低級ハロアルキル基(C1-C8)、置換基を有してもよいベンゼン環、置換基を有してもよい複素環、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基(C1-C8)、カルバモイル基、低級アルカノイル基(C1-C8)、シアノ基、ニトロ基又は水酸基を示す。Gは $-SO_2NR^1R^2$ を示す。R¹及びR²は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、環を形成してもよい低級アルキル基(C1-C8)、低級ハロアルキル基(C1-C8)、置換基を有してもよいベンゼン環、置換基を有してもよい複素環又は低級アルカノイル基(C1-C8)を示す。)]であることを特徴とする4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項4】

請求項1記載の一般式(I)において、Aがフッ素原子、Cが水素原子であり、Bが $-C(CH_3)_2CH_2-NH-D$

【式中、Dは次式の一般式(III) :

【化6】



(III)

(式中、a、b、c、d、eは1個又は2個が窒素原子で残りが炭素原子を示す。E及びFは同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基(C1-C8)、低級アルキル基(C1-C8)、低級ハロアルキル基(C1-C8)、置換基を有してもよいベンゼン環、置換基を有してもよい複素環、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基(C1-C8)、カルバモイル基、低級アルカノイル基(C1-C8)、シアノ基、ニトロ基又は水酸基を示す。Hは $-NR^1SO_2R^2$ を示す。R¹及びR²は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、環を形成してもよい低級アルキル基(C1-C8)、低級ハロアルキル基(C1-C8)、置換基を有してもよいベンゼン環、置換基を有してもよい複素環又は低級アルカノイル基(C1-C8)を示す。)]であることを特徴とする4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項5】

請求項1記載の一般式(I)において、Aがフッ素原子、Cが水素原子であり、Bが次式の基 :

【化7】



【式中、実線と点線を併記した結合は、単結合又は二重結合を示す。Dは次式の一般式(III) :

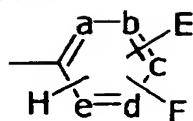
10

20

30

40

【化 8】



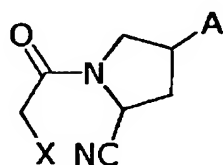
(III)

(式中、a、b、c、d、eは1個又は2個が窒素原子で残りが炭素原子を示す。E及びFは同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基(C1-C8)、低級アルキル基(C1-C8)、低級ハロアルキル基(C1-C8)、置換基を有してもよいベンゼン環、置換基を有してもよい複素環、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(C1-C8)、カルバモイル基、低級アルカノイル基(C1-C8)、シアノ基、ニトロ基又は水酸基を示す。Hは $-NR^1SO_2R^2$ を示す。R¹及びR²は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、低級アルキル基(C1-C8)、低級ハロアルキル基(C1-C8)、置換基を有してもよいベンゼン環、置換基を有してもよい複素環又は低級アルカノイル基(C1-C8)を示す。)] であることを特徴とする4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項 6】

次式の一般式(VI)：

【化 9】



(VI)

(式中、Aは前記と同義であり、Xはハロゲン原子、メタンスルホニル基、トルエンスルホニル基又はトリフルオロメタンスルホニル基を示す。) で表される化合物と一般式B-NH₂ (Bは前記と同義である。) で表されるアミノ化合物とを反応させることを特徴とする請求項1記載の4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩の製造方法。

【請求項 7】

請求項1～5のいずれかに記載の4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩と薬理学上許容しうる担体とを含有する医薬組成物。

【請求項 8】

請求項1～5のいずれかに記載の4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を含有するジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤。

【請求項 9】

請求項1～5のいずれかに記載の4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするジペプチジルペプチダーゼIVが関与する疾患の治療剤。

【請求項 10】

疾患が、糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患によるものである請求項9記載の治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はジペプチジルペプチダーゼIV(Dipeptidyl peptidase IV: DPP-IV) 阻害活性を有し、糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫

10

20

30

40

50

疾患の予防又は治療に有用な４位に置換基を有する２-シアノピロリジン誘導体又はその塩に関する。

【背景技術】

【０００２】

ジペプチジルペプチダーゼ（DPP-IV）はN末から２番目にプロリンを有するアミノ酸配列を認識し、ジペプチドを産生するセリンプロテアーゼである。DPP-IVは哺乳動物組織中に広く分布し、特に血液、腎臓、腸管上皮及び胎盤に存在することが報告されている。哺乳動物におけるDPP-IVの生理化学的役割は完全には解明されていないが、神経ペプチドの分解（FEBS Letters, 91, 360-364, 1978）、T細胞の活性化（Biomedica Biochimica Acta, 44, K9-K15, 1985）、転移性腫瘍細胞の内皮への接着（Journal of Cell Biology, 121, 1423-1432, 1993）、HIV ウイルスのリンパ球への侵入（Science, 262, 2045-2050, 1993）等の広範にわたる生理機能に関与することが明らかにされつつある。

【０００３】

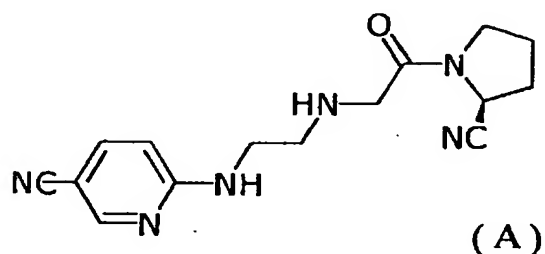
中でも、強力なインスリン分泌能を有し食後の血糖値調節を担う生体内物質グルカゴン様ペプチド（GLP-1）を不活性化する酵素としてのDPP-IVの役割が注目されている（Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 80, 952-957, 1995）。GLP-1は生体内において短時間で代謝される。特にDPP-IVによる代謝は重要であり、GLP-1を速やかに切断することで不活性型 GLP-1を産生する。更に、この不活性型GLP-1がGLP-1受容体に対して拮抗作用を示すことからGLP-1生理作用が更に減弱すると考えられている（European Journal of Pharmacology, 318, 429-435, 1996）。以上のことより、DPP-IV阻害によりGLP-1の分解を抑制する方法はGLP-1活性増強の最良のアプローチと考えられる。すなわち、DPP-IV阻害剤はインスリン非依存性糖尿病（２型糖尿病）患者にとって、遷延性低血糖等の副作用を伴わない食後高血糖を改善する優れた治療法になると期待されている。

【０００４】

以上の様な背景のもとに、最近、DPP-IV 阻害剤の研究が盛んに行われ、数多くのDPP-IV阻害剤が報告されている。例えば、特許文献１には、次式一般式（A）で表される化合物が提案されている。また、特許文献２には、次式一般式（B）で例示される化合物が提案されている。さらに、特許文献３には、次式一般式（C）で表される化合物が提案されている。

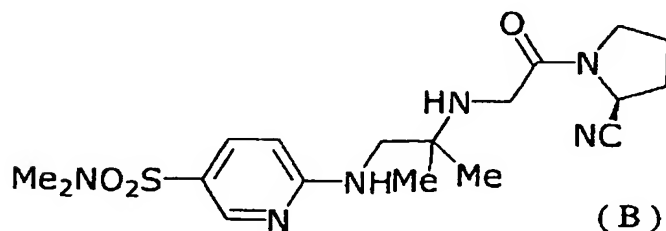
【０００５】

【化１】



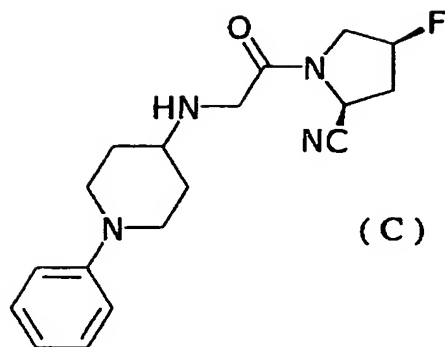
【０００６】

【化２】



【０００７】

【化3】



10

【0008】

一般式 (A) で表される化合物は化学的安定性の低さにより作用持続効果が短いことが報告されている (Biochemistry, 38, 11597-11603, 1999)。一般式 (A) で表される化合物のエチレンジアミノ部にジメチル置換基を有する一般式 (B) で表される化合物及びピロリジン環上にフッ素原子が導入された一般式 (C) は、化学的安定性の向上により作用持続効果の改善されたことが報告されている (第22回メデイシナルケミストリーシンポジウム、講演要旨集、2P-6、2002)。しかし、これらの化合物のDPP-IV阻害活性は不十分であり、医薬品として満足できるものではない。このことより、DPP-IV活性による治療効果及び高い化学的安定性を有し、医薬品として満足できる化合物の開発が望まれている。

20

【0009】

【特許文献1】米国特許第6, 011, 155号明細書

【特許文献2】国際公開第02/051836号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/002553号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明者は、優れたジペプチジルペプチダーゼ (DPP-IV) 阻害活性及び高い安定性を有し、糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚炎、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患の予防/治療に有用な4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその塩を提供することを目的とし、更にこれを含む治療薬を提供することを目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0011】

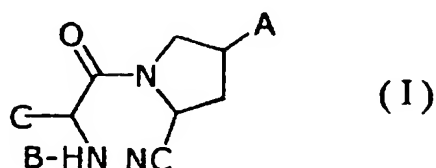
本発明者は鋭意検討を行った結果、一般式 (I) で表される2-シアノピロリジン環4位にフッ素原子、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基あるいはトリフルオロメチル基を、1位アシル側鎖内にスルホンアミド基置換複素環を有する化合物が優れたDPP-IV阻害活性及び高い安定性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、次式の一般式 (I) :

40

【0012】

【化4】



【0013】

【式中、Aはフッ素原子、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基又はトリフルオロ

50

メチル基、Bは $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{D}$ 又は

【0014】

【化5】



【0015】

(式中、実線と点線を併記した結合は、単結合又は二重結合を示す。Dは置換基を有してもよい複素環を示す。)、Cは水素原子又は低級アルキル基(C1-C8)を示す。]

で表される4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩である。

また、上記の一般式(I)において、Cが水素原子であり、Bが次式の基:

$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{D}$ 又は

【0016】

【化6】



10

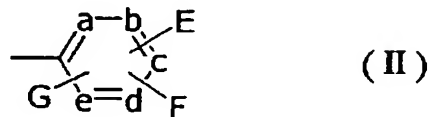
20

【0017】

[式中、実線と点線を併記した結合は、単結合又は二重結合を示す。Dは次式の一般式(II)又は一般式(III):

【0018】

【化7】



30

【0019】

【化8】



【0020】

(式中、a、b、c、d、eは1個又は2個が窒素原子で残りが炭素原子を示す。E及びFは同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基(C1-C8)、低級アルキル基(C1-C8)、低級ハロアルキル基(C1-C8)、置換基を有してもよいベンゼン環、置換基を有してもよい複素環、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(C1-C8)、カルバモイル基、低級アルカノイル基(C1-C8)、シアノ基、ニトロ基又は水酸基を示す。Gは $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ を示し、Hは $-\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$ を示す。R¹及びR²は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、環を形成してもよい低級アルキル基(C1-C8)、低級ハロアルキル基(C1-C8)、置換基を有してもよいベンゼン環、置換基を有してもよい複素環又は低級アルカノイル基(C1-C8)を示す。)] である、4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩が好ましい。

40

【0021】

50

更に、本発明は、上記の一般式 (I) で表される 4 位に置換基を有する 2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩と薬理学上許容しうる担体とを含有する医薬組成物である。また、一般式 (I) で表される 4 位に置換基を有する 2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を含有するジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤である。また、一般式 (I) で表される 4 位に置換基を有する 2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするジペプチジルペプチダーゼ IV が関与する疾患の治療剤である。この疾患としては、糖尿病、肥満、HIV 感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患によるものが挙げられる。

【発明の効果】

【0022】

本発明の 4 位に置換基を有する新規 2-シアノピロリジン誘導体は、ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) 阻害活性及び高い安定性を有し、糖尿病、肥満、HIV 感染、癌転移、皮膚炎、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患の予防又は治療に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

一般式 (I) で表される化合物につき詳述する。なお、本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り、「低級」なる言葉は分岐枝を有することのある炭素 1 から 8 を意味する。一般式 (I) の A はフッ素原子、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基が挙げられる。B は前記した一般式で示される基が挙げられる。C は水素原子又は炭素数 1 ~ 8 の低級アルキル基 (メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、シクロヘプチル基、オクチル基) である。

【0024】

D は、置換基を有してもよい複素環 (ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン) 等が挙げられ、その置換基としては水素原子、ハロゲン原子 (フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、低級アルコキシ基 (メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基)、低級アルキル基 (メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、シクロヘプチル基、オクチル基)、低級ハロアルキル基 (モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、モノクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、2,2,2-トリクロロエチル基)、ベンゼン環、複素環 (ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン)、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基 (メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基、シクロヘプチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基)、カルバモイル基、低級アルカノイル基 (アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基)、シアノ基、ニトロ基、水酸基等が挙げられる。

【0025】

G は $-SO_2NR^1R^2$ が挙げられ、H は $-NR^1SO_2R^2$ が挙げられる。ここで、 R^1 及び R^2 は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、環を形成してもよい低級アルキル基 (メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、シクロヘプチル基、オクチル基)、低級ハロアルキル基 (モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、モノクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、2,2,2-トリクロロエチル基)、ベンゼン環、複素環 (ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン) 又

10

20

30

40

50

は低級アルカノイル基（アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基）等が挙げられる。

【0026】

また、本発明の化合物はいかなる立体異性体、光学異性体、互変異性体及びそれらの任意の混合物等を含むものである。また、化合物（I）の医薬上許容される塩としては無機酸付加塩（塩酸、臭素水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩）、有機酸付加塩（メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、こはく酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸等との塩）、アミノ酸（グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）等が挙げられる。

【0027】

上記一般式（I）で示される化合物を具体的に以下に例示する。

(1) (2S, 4S)-1- {1- [5-(ジメチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(2) (2S, 4S)-1- {1- [5-(メチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(3) (2S, 4S)-1- {1- [5-(ジエチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(4) (2S, 4S)-1- {1- [5-(エチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(5) (2S, 4S)-1- {1- [5-(ピロリジン-1-イル) アミノスルホニルピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(6) (2S, 4S)-1- {1- [5- [(ピペリジン-1-イル)] アミノスルホニルピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

【0028】

(7) (2S, 4S)-1- {3- [(5-ジメチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(8) (2S, 4S)-1- {3- [(5-メチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(9) (2S, 4S)-1- {3- [(5-ジエチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(10) (2S, 4S)-1- {3- [(5-エチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(11) (2S, 4S)-1- {3- [[(5-(ピロリジン-1-イル) アミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(12) (2S, 4S)-1- {3- [[(5-(ピペリジン-1-イル) アミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

【0029】

(13) (2S, 4S)-1- {1- [(5-メチルスルホニルアミノピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(14) (2S, 4S)-1- {1- [[5- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) スルホニルアミノ] ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(15) (2S, 4S)-1- {1- [[5- [(2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニルアミノ] ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(16) (2S, 4S)-1- {3- [(5-メチルスルホニルアミノピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(17) (2S, 4S)-1- {1- [5- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) スルホニルアミノ] ピリジン-2-イル] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(18) (2S, 4S)-1- {1- [5- [(2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニルアミノ] ピリジン-2-イル] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン

(19) (2S, 2S)-1- {2- [2- [5-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-スルホニル) ピリジ

10

20

30

40

50

ン-2-イル} アミノメチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピリジン

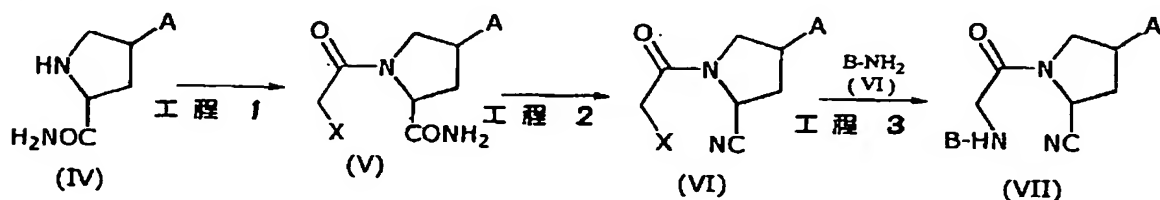
上記 (1)、(2)、・・・(19) の化合物は、以下においてそれぞれ化合物 1、化合物 2、・・・化合物 19 として引用する。

【0030】

本発明の 2-シアノピロリジンは以下の方法で製造することができる。一般式 (I) において C が水素原子である化合物の製造方法のスキームを次に示す。

【0031】

【化 9】



10

【0032】

(式中、各記号は前記と同義である。)

上記スキームにおいて、一般式 (IV) で示される化合物は文献記載の方法 (Journal of Organic Chemistry, 67, 7162-7164, 2002. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 8, 1365-1377, 1996. Journal of American Chemical Society, 103, 5390-5398, 1983.) であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製できる。

20

【0033】

工程 1：化合物 (IV) のアシル化反応によりアミド化合物 (V) を得る工程である。反応は炭酸カリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、通常不活性溶媒中で行われ、用いられる溶媒は非プロトン性溶媒であればいかなるものでもよく、好適なものとしてはアセトニトリル、テトラヒドロフラン (THF)、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等が挙げられる。また、反応は通常 -20℃ から 80℃ の温度で行われ、好ましくは 0℃ から 25℃ で行われる。

【0034】

工程 2：化合物 (V) を脱水してシアノ化合物 (III) を得る工程である。反応は脱水剤として五酸化リン、オキシ塩化リン-イミダゾール、トリフルオロ酢酸無水物、p-トルエンスルホンクロリド-ピリジン等を使用してジクロロメタン、ピリジン等の不活性溶媒中、0℃ から溶媒沸点付近の温度で行われる。

30

【0035】

工程 3：化合物 (III) とアミノ化合物 (VI) との反応により化合物 (III) を得る工程である。反応は炭酸カリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、通常不活性溶媒中で行われ、好適なものとしてはアセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルム、DMF、メタノール等が挙げられる。また、反応は通常 0 から 80℃ の温度で行われ、好ましくは 25℃ から 60℃ で行われる。

【0036】

この様にして製造される本発明の一般式 (I) の 2-シアノピロリジンは公知の分離精製手段、例えば抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の手段を適宜付すことにより任意の純度のものとして単離できる。また、一般式 (I) の 2-シアノピロリジンは必要により塩酸、臭素水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、こはく酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸等との塩)、アミノ酸 (グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩とすることができる。また、水和物等の溶媒和物としても存在する。

40

【0037】

50

本発明の一般式 (I) で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、哺乳動物に対して優れたDPP-IV阻害活性を有する。従って、本発明化合物又はその薬理学的に許容される塩はDPP-IVの阻害薬として有用であり、GLP-1が関与していると考えられている疾患の予防・治療に有用である。また、本発明化合物は、他の糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、抗高脂血症剤又は降圧剤等と同時に同一対照に投与することができ、また時間差をおいて投与することができる。糖尿病治療薬としては、インスリン感受性増強剤、 α -グリコシダーゼ阻害剤、ナトリウム-グルコース共輸送担体阻害剤あるいはビグアナイド剤等が挙げられる。糖尿病性合併症治療薬としては、アルドース還元酵素阻害剤等が挙げられる。抗高脂血症剤としては、コレステロール合成酵素阻害剤であるスタチン系化合物、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物、コレステロール吸収阻害剤等が挙げられる。降圧剤としては、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシンII拮抗剤等が挙げられる。本発明化合物を他剤と組み合わせて用いる場合、その配合比は投与対象、投与対象の年齢、及び体重、症状、投与時間、剤形投与方法、組み合わせ等により適宜選択する。

10

【0038】

本発明の一般式 (I) の2-シアノピロリジンを上記の医薬品として用いる場合、適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピリドン等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、タルク等）、希釈剤（例えば、生理食塩水等）等と混合し、常法により散剤、細粒剤、カプセル剤、錠剤、外用剤又は注射剤等の形態で経口的又は非経口的に投与することができる。

20

【0039】

この発明の前記組成物の投与量は投与ルート、対象疾患、患者の症状、体重あるいは年齢、用いる化合物によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与する場合、0.01から1000mg/kg体重/日、好ましくは0.05から500mg/kg体重/日を、一日1から数回に分けて投与するのが好ましいが、これらは単なる例であってこれらに限定されるものではないことは勿論である。

30

【0040】

本発明の一般式 (I) で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩は哺乳動物に対して優れたDPP-IV阻害活性を有する。従って、本発明の一般式 (I) で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩はDPP-IV阻害薬として有用であり、GLP-1が関与していると考えられている疾患、例えば、糖尿病、肥満等の予防及び治療をはじめとするDPP-IVに起因する各種疾患等の予防、治療に有用である。

【0041】

[DPP-IV阻害試験]

DPP-IV活性は、ヒト大腸線維線種細胞由来の樹立細胞株 (Caco-2) の抽出液を酵素とし、DPP-IV 特異的人工基質 H-Ala-Pro-p-ニトロアニリン (BACHEM社) を用いた吸光度法により測定した。溶媒添加群に対する各濃度の被験物質存在下での阻害率を算出し、酵素活性を50%阻害する被験物質濃度 (IC_{50} 値) を算出した。

40

Caco-2の抽出液	100 μ l /well
人工基質 (80 μ M)	50 μ l /well
被験物質	20 μ l /well
緩衝液	30 μ l /well
全量	200 μ l /well

本発明化合物のDPP-IV阻害活性を表1に示す。

【0042】

【表 1】

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	化合物番号	IC ₅₀ (nM)
1	5.0	12	11.0
2	4.5	13	39.0
3	7.3	14	37.0
4	8.1	15	29.0
5	17.0	16	26.0
6	20.0	17	30.0
7	5.7	18	30.0
8	7.0	19	28.0
9	7.4	(A)	39.0
10	7.1	(B)	45.0
11	9.0	(C)	90.0

10

【0043】

表 1 から明かなように、本発明の化合物が比較例 (A)、(B) 及び (C) よりも強力な DPP-IV 阻害活性を有することがわかる。

【安定性試験】

本発明の化合物 1 及び 7 の pH 7.0 リン酸緩衝液中における安定性を米国特許第 6,011,155 記載の化合物 (A) と比較した。それぞれの化合物を 1 / 15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) に溶解して、 1×10^{-5} M の濃度の溶液を調製した。25℃でのインキュベーション 2 時間後、24 時間後及び 48 時間後の各化合物の濃度を HPLC 法にて測定した。HPLC 法の測定は、カラムに Inertsil ODS-2、溶離液に水とアセトニトリルの 4 : 1 (w/w) の混合液 (0.5% 1-オクタンスルホン酸ナトリウムを含む) を用い、測定波長 270 nm、流速 1 mL/分の条件で行った。その結果を表 2 に示す。

20

【0044】

【表 2】

反応時間 (時間)	残存率 (%)		
	化合物 1	化合物 7	比較例
0	100	100	100
2	100	100	88.6
24	69.1	98.4	6.1
48	33.0	94.4	0

30

【0045】

表 2 から明かなように、本発明の化合物 1 及び 7 が比較例よりも安定であることがわかる。

【実施例】

【0046】

次に実施例を挙げて本発明化合物の製造方法を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。核磁気共鳴スペクトルは 400 MHz で測定した。ケミカルシフトは内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) を用い、相対的なデルタ (δ) 値をパーツパーミリオン (ppm) で表した。s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、dd (ダブルット オブ ダブルット)、bs (ブロードシングレット) 等と表した。

40

実施例 1

【0047】

(2S,4S)-1- {1- [5-(ジメチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 1)

50

(1) (2S,4S)-1-クロロアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造。

(2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキシアミドトリフルオロ酢酸塩 2.4 g のジクロロメタン 24 mL 懸濁液に氷冷下でトリエチルアミン 3.0 mL、DMAP 0.24 g、塩化クロロアセチル 0.85 mL を加えた後、室温で 1 時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、ろ過にて析出物を除く。ろ液を留去し、得られた残留物をジクロロメタン 43 mL に溶解する。氷冷下でトリフルオロ酢酸無水物 5.8 mL を加え、室温で 0.5 時間攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、ジクロロメタンにて抽出する。ジクロロメタン抽出液を水、飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.53 g を得る。融点 143-145 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2.52 (2H, m), 4.09 (4H, m), 4.93 (1H, m), 5.32 (1H, m).

【0048】

(2) (2S,4S)-1- {1- [5-(ジメチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 1)

(2S,4S)-1-クロロアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.17 g のアセトニトリル 10 mL-メタノール 2 mL 溶液に室温で 4-アミノ-1-(ジメチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン 0.78 g を加え、16 時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.09 g を得る。融点 187 -189 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.45 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.69 (6H, s), 2.82 (1H, m), 3.12 (2H, m), 3.74 (4H, m), 4.34 (2H, m), 4.95 (1H, m), 5.38 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=9Hz), 7.71 (1H, d, J=9Hz), 8.49 (1H, s).

実施例 2

【0049】

(2S,4S)-1- {1- [5-(メチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 2)

(2S,4S)-1-クロロアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.47 g のアセトニトリル 18 mL-メタノール 3 mL 溶液に室温で 4-アミノ-1-(メチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン 2.0 g を加え、16 時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.18 g を得る。融点 114-116 °C

¹H-NMR (CD₃OD) δ = 1.36 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.54 (5H, s+m), 2.96 (3H, m), 3.71 (4H, m), 4.44 (2H, m), 4.97 (1H, m), 5.38 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=9Hz), 7.78 (1H, d, J=9Hz), 8.44 (1H, s).

実施例 3

【0050】

(2S,4S)-1- {1- [5-(ジエチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 3)

(2S,4S)-1-クロロアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.52 g のアセトニトリル 15 mL-メタノール 3 mL 溶液に室温で 4-アミノ-1-(ジエチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン 3.2 g を加え、21 時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.53 g を得る。融点 156-158 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.14 (6H, t, J=7Hz), 1.46 (2H, m), 1.64 (1H, bs), 1.95 (2H,

10

20

30

40

50

m), 2.51 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.19 (4H, q, J=7Hz), 3.75 (4H, m), 4.33 (2H, m), 4.96 (1H, m), 5.39 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=9Hz), 7.74 (1H, d, J=9Hz), 8.53 (1H, s).

実施例 4

【0051】

(2S,4S)-1- {1- [5-(エチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 4)

(2S,4S)-1-クロロアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.48 g のアセトニトリル 18 mL-メタノール 3 mL 溶液に室温で 4-アミノ-1-(エチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) ピペリジン 2.7 g を加え、21 時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.17 g を得る。融点 90-92 °C

¹H-NMR (CD₃OD) δ=1.05 (3H, t, J=7Hz), 1.38 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.96 (5H, m), 3.56 (4H, m), 4.43 (2H, m), 4.97 (1H, m), 5.38 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=9Hz), 7.79 (1H, d, J=9Hz), 8.44 (1H, s).

実施例 5

【0052】

(2S,4S)-1- {1- [5-(ピロリジン-1-イル) アミノスルホニルピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 5)

(2S,4S)-1-クロロアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.35 g のアセトニトリル 15 mL-メタノール 3 mL 溶液に室温で 4-アミノ-1-[5-(ピロリジン-1-イル) スルホニルピリジン-2-イル]ピペリジン 2.10 g を加え、20 時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.32 g を得る。融点 181-183 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ=1.42 (2H, m), 1.77 (4H, t, J=7Hz), 1.95 (2H, m), 2.51 (3H, m), 3.08 (2H, m), 3.20 (4H, t, J=7Hz), 3.74 (4H, m), 4.34 (2H, m), 4.95 (1H, m), 5.38 (1H, m), 6.63 (1H, d, J=9Hz), 7.77 (1H, d, J=9Hz), 8.55 (1H, s).

実施例 6

【0053】

(2S,4S)-1- {1- [5- [(ピペリジン-1-イル)] アミノスルホニルピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 6)

(2S,4S)-1-クロロアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.20 g のアセトニトリル 15 mL-メタノール 3 mL 溶液に室温で 4-アミノ-1-[5-(ピペリジン-1-イル) スルホニルピリジン-2-イル]ピペリジン 1.30 g を加え、16 時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.04 g を得る。融点 118-120 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ=1.54 (7H, m), 1.96 (2H, m), 2.65 (7H, m), 3.75 (6H, m), 4.06 (6H, m), 4.35 (2H, m), 4.96 (1H, m), 5.38 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=9Hz), 7.70 (1H, d, J=9Hz), 8.48 (1H, s).

実施例 7

【0054】

(2S,4S)-1- {3- [(5-ジメチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 7)

(1) (2S, 4S)-1-プロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造。

(2S, 4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキシアミドトリフルオロ酢酸塩 4.8 g のジクロロメタン 36 mL 懸濁液に氷冷下でトリエチルアミン 6.0 mL、DMAP 0.24 g、臭化プロモアセチル 2.1 mL を加えた後、室温で 2 時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、ろ過にて析出物を除く。ろ液を留去し、得られた残留物をジクロロメタン 53 mL に溶解する。氷冷下でトリフルオロ酢酸無水物 11.6 mL を加え、室温で 0.5 時間攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、ジクロロメタンにて抽出する。ジクロロメタン抽出液を水、飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 1.25 g を得る。融点 125-127 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2.47 (2H, m), 3.95 (4H, m), 4.93 (1H, m), 5.40 (1H, m).

【0055】

(2) (2S, 4S)-1- {3- [(5-ジメチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 7)

(2S, 4S)-1-プロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.30 g の THF 10 mL-メタノール 2 mL 溶液に 2- (5-ジメチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ-2-メチルプロピルアミン 1.0 g、炭酸カリウム 0.18 g を加え、2.5 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.12 g を得る。融点 155-157 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.17 (6H, s), 1.94 (1H, m), 2.69 (6H, s), 3.66 (6H, m), 4.92 (1H, m), 5.37 (1H, m), 5.89 (1H, bs), 6.48 (1H, d, J=9Hz), 7.63 (1H, d, J=9Hz), 8.42 (1H, s).

実施例 8

【0056】

(2S, 4S)-1- {3- [(5-メチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 8)

(2S, 4S)-1-プロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.50 g の THF 18 mL-メタノール 3 mL 溶液に 2- (5-メチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ-2-メチルプロピルアミン 1.6 g、炭酸カリウム 0.30 g を加え、5 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.50 g を得る。融点 93-95 °C

¹H-NMR (CD₃OD) δ = 1.16 (6H, s), 2.50 (5H, s+m), 3.73 (6H, m), 4.90 (1H, m), 5.38 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, d, J=8Hz), 8.30 (1H, s).

実施例 9

【0057】

(2S, 4S)-1- {3- [(5-ジエチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 9)

(2S, 4S)-1-プロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.60 g の THF 15 mL-メタノール 3 mL 溶液に 2- (5-ジエチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ-2-メチルプロピルアミン 1.80 g、炭酸カリウム 0.35 g を加え、8 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.67 g を得る。融点 72-74 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.15 (12H, t+m), 1.69 (1H, bs), 2.44 (2H, m), 3.59 (10H, q+m), 4.91 (1H, m), 5.36 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=9Hz), 7.66 (1H, d, J=9Hz), 8.45 (1H, s).

実施例 10

10

20

30

40

50

【 0 0 5 8 】

(2S,4S)-1- {3- [(5-エチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 1 0)

(2S,4S)-1-プロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.40 g の THF 15 mL-メタノール 3 mL 溶液に 2- (5-エチルアミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ-2-メチルプロピルアミン 1.4 g、炭酸カリウム 0.24 g を加え、8 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.68 g を得る。融点 76-78 °C

¹H-NMR (CD₃OD) δ = 1.05 (3H, t, J=7Hz), 1.16 (6H, s), 2.40 (2H, m), 2.84 (2H, q, J=7Hz), 3.51 (6H, m), 4.90 (1H, m), 5.38 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, d, J=8Hz), 8.30 (1H, s).

実施例 1 1

【 0 0 5 9 】

(2S,4S)-1- {3- [[(5- (ピロリジン-1-イル) アミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 1 1)

(2S,4S)-1-プロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.42 g の THF 15 mL-メタノール 3 mL 溶液に 2-[5-(ピロリジン-1-イル) スルホニルピリジン-2-イル]アミノ-2-メチルプロピルアミン 1.60 g、炭酸カリウム 0.25 g を加え、5 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.31 g を得る。融点 140-142 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.18 (6H, s), 1.79 (4H, m), 2.60 (2H, m), 3.55 (10H, m), 4.92 (1H, m), 5.37 (1H, bs), 5.76 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=9Hz), 7.70 (1H, d, J=9Hz), 8.48 (1H, s).

実施例 1 2

【 0 0 6 0 】

(2S,4S)-1- {3- [[(5- (ピペリジン-1-イル) アミノスルホニルピリジン-2-イル) アミノ] -2-メチルプロピルアミノ]} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 1 2)

(2S,4S)-1-プロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.30 g の THF 15 mL-メタノール 3 mL 溶液に 2-アミノ-N-[5-(ピペリジン-1-イル) スルホニルピリジン-2-イル]-2-メチルプロピルアミン 1.20 g、炭酸カリウム 0.18 g を加え、4.5 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.29 g を得る。融点 160-162 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.22 (6H, m), 1.43 (1H, bs), 1.62 (5H, m), 2.60 (2H, m), 2.9 40 6 (4H, t, J=5Hz), 3.65 (6H, m), 4.92 (1H, d, J=9Hz), 5.34 (1H, m), 5.75 (1H, m), 6.44 (1H, d, J=9Hz), 7.62 (1H, d, J=9Hz), 8.40 (1H, s).

実施例 1 3

【 0 0 6 1 】

(2S,4S)-1- {1- [(5-メチルスルホニルアミノピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 1 3)

(2S,4S)-1-プロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.23 g の THF 14 mL-メタノール 2 mL 溶液に 4-アミノ-1-[5-(メチルスルホニルアミノ) ピリジン-2-イル]ピペリジン二塩酸塩 1.00 g、炭酸カリウム 0.26 g を加え、5 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に

、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.22 g を得る。融点 105-107 °C
 1H-NMR (CD3OD) δ = 1.43 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.68 (2H, m), 2.91 (6H, s+m), 3.75 (4H, m), 4.24 (2H, m), 4.98 (1H, d, J=9Hz), 5.38 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=9Hz), 7.47 (1H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, s).

実施例 1 4

【0062】

(2S,4S)-1-{1-[5-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルホニルアミノ]ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}アミノ}アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 1 4)

(2S,4S)-1-ブロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.34 g の THF 15 mL-メタノール 3 mL 溶液に 4-アミノ-1-[5-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルホニルアミノピリジン-2-イル]ピペリジン二塩酸塩 1.80 g、炭酸カリウム 0.40 g を加え、2 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.05 g を得る。融点 70-72 °C

1H-NMR (CD3OD) δ = 1.53 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.40 (2H, m), 3.09 (3H, m), 4.33 (6H, m), 4.37 (2H, m), 5.00 (1H, d, J=9Hz), 5.40 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=9Hz), 7.49 (1H, d, J=9Hz), 7.95 (1H, s).

実施例 1 5

【0063】

(2S,4S)-1-{1-[5-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノ]ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}アミノ}アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 1 5)

(2S,4S)-1-ブロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.30 g の THF 15 mL-メタノール 3 mL 溶液に 4-アミノ-1-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノピリジン-2-イル]ピペリジン二塩酸塩 1.50 g、炭酸カリウム 0.30 g を加え、5 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.20 g を得る。融点 147-149 °C

1H-NMR (CD3OD) δ = 1.39 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.82 (3H, m), 3.70 (4H, m), 4.20 (2H, m), 4.98 (1H, d, J=9Hz), 5.38 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=9Hz), 7.19 (3H, m), 7.87 (2H, m).

実施例 1 6

【0064】

(2S,4S)-1-{3-[(5-メチルスルホニルアミノピリジン-2-イル)アミノ]-2-メチルプロピルアミノ}アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造 (化合物 1 6)

(2S,4S)-1-ブロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.35 g の THF 15 mL-メタノール 3 mL 溶液に 2-(5-メチルスルホニルアミノピリジン-2-イル)アミノ-2-メチルプロピルアミン二塩酸塩 1.65 g、炭酸カリウム 0.35 g を加え、2 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.06 g を得る。融点 92-94 °C

1H-NMR (CD3OD) δ = 1.18 (6H, s), 2.55 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.55 (6H, m), 4.92 (1H, d, J=9Hz), 5.38 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=9Hz), 7.35 (1H, d, J=9Hz), 7.84 (1H, s).

実施例 1 7

10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

(2S,4S)-1-(1-[5-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルホニルアミノ]ピリジン-2-イル]-2-メチルプロピルアミノ)アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造(化合物17)

(2S,4S)-1-プロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.40 g の THF 15 mL-メタノール 3 mL 溶液に 2-[5-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルホニルアミノピリジン-2-イル]アミノ-2-メチルプロピルアミン二塩酸塩 1.92g、炭酸カリウム 0.40 g を加え、5 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.19 g を得る。融点 111-113 °C

¹H-NMR (CD₃OD) δ = 1.19 (6H, s), 2.49 (2H, m), 3.75 (8H, m), 4.93 (1H, d, J=9Hz), 5.37 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=9Hz), 7.35 (1H, d, J=9Hz), 7.86 (1H, s).

実施例 18

【 0 0 6 6 】

(2S,4S)-1-(1-[5-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノ]ピリジン-2-イル]-2-メチルプロピルアミノ)アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジンの製造(化合物18)

(2S,4S)-1-プロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.40g の THF 15mL-メタノール 3mL 溶液に 2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノピリジン-2-イル]アミノ-2-メチルプロピルアミン二塩酸塩 1.99g、炭酸カリウム 0.45g を加え、3 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.20g を得る。融点 86-88 °C

¹H-NMR (CD₃OD) δ = 1.11 (6H, s), 2.38 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.68 (5H, m), 4.90 (1H, d, J=9Hz), 5.37 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=9Hz), 7.12 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.72 (1H, s).

実施例 19

【 0 0 6 7 】

(2S,4S)-1-(2-[2-[5-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-スルホニル)ピリジン-2-イル]アミノ]-2-メチルプロピルアミノ)アセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン(化合物19)の製造

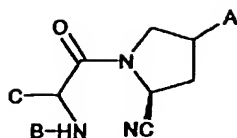
(2S,4S)-1-プロモアセチル-4-フルオロ-2-シアノピロリジン 0.30g の THF 12mL-メタノール 2mL 溶液に 2-[5-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-スルホニル)ピリジン-2-イル]アミノ-2-メチルプロピルアミン 1.30g、炭酸カリウム 0.18g を加え、5 時間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 0.18g を得る。融点 149-151 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.19 (6H, s), 1.71 (10H, m), 2.45 (2H, m), 3.59 (8H, m), 4.91 (1H, m), 5.36 (1H, m), 5.69 (1H, bs), 6.43 (1H, d, J=9Hz), 7.69 (1H, d, J=9Hz), 8.47 (1H, s).

以上の実施例で得た化合物の構造式並びに融点及び $[\alpha]^{24}_D$ をまとめて表 3 に示す。

【 0 0 6 8 】

【表 3】



化合物 番号	A	B	C	融点(°C)	$[\alpha]^{24}_D$
1	◀F		H	183-185	-56.8 (c=0.25, CHCl ₃)
2	◀F		H	114-116	-53.6 (c=0.25, MeOH)
3	◀F		H	156-158	-57.2 (c=0.25, CHCl ₃)
4	◀F		H	90-92	-73.6 (c=0.25, MeOH)
5	◀F		H	181-183	-64.8 (c=0.25, CHCl ₃)
6	◀F		H	118-120	-56.0 (c=0.25, CHCl ₃)
7	◀F		H	155-157	-76.0 (c=0.25, CHCl ₃)
8	◀F		H	93-95	-65.6 (c=0.25, MeOH)
9	◀F		H	72-74	-68.0 (c=0.25, MeOH)
10	◀F		H	76-78	-68.0 (c=0.25, MeOH)
11	◀F		H	140-142	-63.2 (c=0.25, CHCl ₃)
12	◀F		H	160-162	-55.19 (c=0.25, CHCl ₃)
13	◀F		H	105-107	-58.4 (c=0.25, MeOH)
14	◀F		H	70-72	-34.4 (c=0.25, MeOH)
15	◀F		H	147-149	-43.2 (c=0.25, MeOH)
16	◀F		H	92-94	-49.6 (c=0.25, MeOH)
17	◀F		H	111-113	-168.0 (c=0.05, MeOH)
18	◀F		H	86-88	-47.2 (c=0.25, MeOH)
19	◀F		H	149-151	-59.6 (c=0.5, MeOH)

10

20

30

40

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 13/08
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 43/00
 C 0 7 D 401/14

A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 13/08
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 401/14

(72) 発明者 小坂井 一宏

長野県上田市上田原 8 0 9 - 3

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB08 BB09 CC12 CC17 DD03 DD10 DD12
 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC27 GA07 GA08 GA12 MA01
 MA04 NA14 ZA67 ZA70 ZA81 ZA89 ZB05 ZB07 ZB26 ZC20
 ZC35 ZC55

【要約の続き】

(式中、実線と点線を併記した結合は、単結合又は二重結合を示す。Dは置換基を有してもよい複素環を示す。)、
 Cは水素原子、低級アルキル基 (C1-C8) を示す。]

で表される4位に置換基を有する2-シアノピロリジン誘導体又はその医薬上許容される塩である。